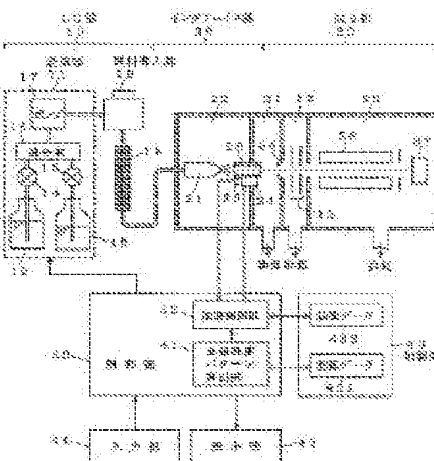


# LIQUID CHROMATOGRAPH MASS SPECTROSCOPE

**Patent number:** JP11326302 (A)  
**Publication date:** 1999-11-26  
**Inventor(s):** YAMAMOTO YOSHITAKE +  
**Applicant(s):** SHIMADZU CORP +  
**Classification:**  
- **International:** *G01N27/62; G01N30/02; G01N30/72; G01N30/86; G01N27/62; G01N30/00;* (IPC1-7): G01N27/62; G01N30/02; G01N30/72; G01N30/86  
- **European:**  
**Application number:** JP19980150652 19980513  
**Priority number(s):** JP19980150652 19980513

## Abstract of JP 11326302 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To enable performing desolvation and ionization at optimal temperature without performing complicated setting. **SOLUTION:** When an operator instructs the type of a solvent, a composition ratio, the quantity of flow, etc., before starting analysis, a target temperature pattern computing part 41 reads corresponding data from a storage part 43 in which the boiling points of various solvents, etc., are organized in a database form in advance and, on the basis of this, computes an appropriate control target temperature pattern corresponding to the changes in the composition ratio of the solvent. After starting analysis, on the basis of the set composition ratio and the quantity of flow, valves 14 and 15 and a liquid delivering pump 17 are controlled to deliver the solvent to a column 19 in a liquid delivering part 11. When a sample solution reaches a nozzle 21 and is atomized, a heating controlling part 42 heats a desolvation pipe 23 on the basis of the control target temperature pattern so as to achieve temperature corresponding to the composition ratio of the solvent at the time. By this, the right amount of heating is performed to ionize an object component appropriately without decomposing or denaturing it.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-326302

(43) 公開日 平成11年(1999)11月26日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

G 0 1 N 30/72

G 0 1 N 30/72

C

27/62

27/62

X

30/02

30/02

Z

30/86

30/86

Z

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願平10-150652

(71) 出願人 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(22) 出願日

平成10年(1998)5月13日

(72) 発明者 山本 善丈

京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会

社島津製作所三条工場内

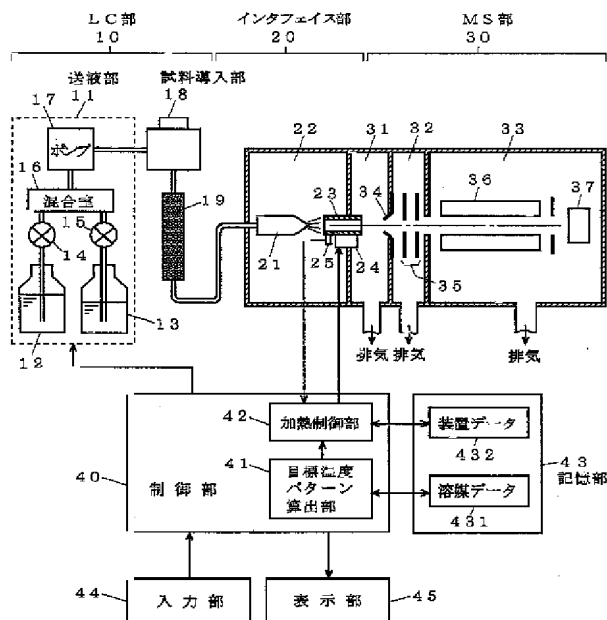
(74) 代理人 弁理士 小林 良平

(54) 【発明の名称】 液体クロマトグラフ質量分析装置

(57) 【要約】

【課題】 面倒な設定を行うことなしに最適な温度で脱溶媒及びイオン化を行う。

【解決手段】 分析開始前に、操作者が溶媒の種類、組成比、流量等を指示すると、目標温度パターン算出部41は予め各種溶媒の沸点等がデータベース化されている記憶部43から対応したデータを読み出し、これを基に、溶媒の組成比の変化に対応した適切な制御目標温度パターンを算出する。分析開始後、送液部11では、設定された組成比及び流量に基づいてバルブ14、15、送液ポンプ17が制御され、溶媒がカラム19に送られる。試料溶液がノズル21に達して噴霧されるとき、加熱制御部42は、制御目標温度パターンに基づいて、そのときの溶媒の組成比に対応した温度になるように脱溶媒管23を加熱する。これにより、加熱が過不足なく行われ、目的成分が分解や変性することなく好適にイオン化される。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 液体クロマトグラフ部のカラムから溶出した試料をインタフェイス部にて気化、脱溶媒化及びイオン化し、発生したイオンを質量分析部に導入する液体クロマトグラフ質量分析装置において、

- a)液体クロマトグラフ部で移動相として用い得る各種溶媒に関する情報を予め格納しておく記憶手段と、
  - b)分析に際して使用する1以上の溶媒の種類や流量を含む分析条件を外部より入力するための入力手段と、
  - c)入力された分析条件に応じてカラムに溶媒を送給する送液手段と、
  - d)入力された分析条件に含まれる溶媒の種類に対応した情報を前記記憶手段から読み出し、該情報を利用して、インタフェイス部に到達する移動相の組成比の時間変化に対応した温度パターンを算出する演算手段と、
  - e)該温度パターンに従って前記インタフェイス部の所定部位の加熱を行う加熱手段と、
- を備えることを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、液体クロマトグラフ部により分離した液体試料を気化及びイオン化して質量分析部に導入して分析する液体クロマトグラフ質量分析装置（以下「LC/MS」という）に関する。

**【0002】**

【従来の技術】一般に質量分析装置では、イオン化部にて試料分子又は原子をイオン化し、発生したイオンを四重極フィルタ等の質量分離部にて質量数毎に分離して、検出器に到達したイオン量に応じた電流を測定している。質量分析装置の前段にガスクロマトグラフ装置を接続したガスクロマトグラフ質量分析装置（GC/MS）では、カラムから流出する気体試料を直接イオン化部に導入し、例えばイオン衝撃法、化学イオン化法等によって試料分子をイオン化する。

**【0003】**

一方、質量分析装置の前段に液体クロマトグラフ装置を接続したLC/MSでは、カラムから試料溶液が溶出するので、該試料溶液の気化、溶媒の除去及び目的成分のイオン化を行うための専用のインタフェイスが用いられる。こうしたインタフェイスは、試料溶液を加熱、高速気流、高電界等により霧化させることで気体イオンを生成するものであって、大気圧化学イオン化法（APCI）やエレクトロスプレーイオン化法（ESI）が最も広く使用されている。

**【0004】**

APCIでは、カラムから溶出した試料溶液を高温に加熱したノズルに導入して該試料溶液を霧化させる。そして、その微細液滴に、コロナ放電により生成したキャリアガスイオン（バッファイオン）を化学反応させて目的成分のイオン化を行なう。一方、ESIでは、ノズルに数kV程度の高電圧を印加することによ

り、ノズル先端付近に強い不平等電界を発生させる。試料溶液はこの電界により電荷分離してクーロン引力により引きちぎられて霧化し、液滴はクーロン反発力により更に細かな液滴に粉碎されつつ、その過程で液滴中の溶媒が蒸発して気体イオンが発生する。

【0005】APCI又はESIのいずれの方法でも、気体イオンが入り混じった微細液滴は、ノズル出口の前方に配設された脱溶媒管（例えばヒータードキャピラリー）の中に飛び込む。脱溶媒管はヒータにより適度な温度に加熱されており、飛び込んだイオンや液滴が脱溶媒管を通して質量分析装置の分析室へ輸送される間に、該液滴中の溶媒が蒸発して除去される。液滴のサイズが小さくなるとクーロン反発による自発的な液滴破壊が一層進行するので、目的イオンの発生も促進される。

**【0006】**

【発明が解決しようとする課題】溶媒を短時間で蒸発させるには、APCIではノズルと脱溶媒管、ESIでは脱溶媒管の温度が高いほうが好ましい。しかしながら、その温度が高過ぎると、目的成分自体が分解や変性を生じる恐れがある。そこで、従来のLC/MSでは、測定者自身が、LC部で使用する溶媒の沸点を考慮した上で、ノズルや脱溶媒管の制御目標温度を適宜に設定する必要があった。このような設定は面倒であるのみならず、設定が適切でないと分析の精度低下を生じる恐れがあった。

【0007】更に、複数の溶媒を混合してその濃度を時間経過に伴って変化させるグラジエント分析を行う場合には、上述の温度設定の作業は一層面倒で困難なものとなる。すなわち、測定者は、各溶媒の沸点をそれぞれ考慮した上で、時間経過に伴う適切な温度変動曲線を作成し、これをLC/MSに入力設定しなければならない。このような設定は面倒であるのみならず、測定者が或る程度測定に熟練していないと適切な温度変動曲線を作成することが困難であるという問題もある。

【0008】本発明は上記課題を解決するために成されたものであり、その目的とするところは、測定者が面倒な操作を行うことなしに、最適な温度で溶媒の気化やイオン化を行うことができる液体クロマトグラフ質量分析装置を提供することにある。

**【0009】**

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために成された本発明は、液体クロマトグラフ部のカラムから溶出した試料をインタフェイス部にて気化、脱溶媒化及びイオン化し、発生したイオンを質量分析部に導入する液体クロマトグラフ質量分析装置において、

- a)液体クロマトグラフ部で移動相として用い得る各種溶媒に関する情報を予め格納しておく記憶手段と、
- b)分析に際して使用する1以上の溶媒の種類や流量を含む分析条件を外部より入力するための入力手段と、
- c)入力された分析条件に応じてカラムに溶媒を送給する

送液手段と、

d)入力された分析条件に含まれる溶媒の種類に対応した情報を前記記憶手段から読み出し、該情報を利用して、インタフェイス部に到達する移動相の組成比の時間変化に対応した温度パターンを算出する演算手段と、

e)該温度パターンに従って前記インタフェイス部の所定部位の加熱を行う加熱手段と、  
を備えることを特徴としている。

#### 【0010】

【発明の実施の形態】本発明に係る液体クロマトグラフ質量分析装置では、記憶手段には、例えば、各種溶媒の種類と沸点、複数の溶媒が共沸混合物を成す場合にはその組合せと共沸温度、等の情報が予めデータベース化して格納される。分析に先立って、操作者は入力手段を介し、実際に用いる溶媒の種類や組成比、流量及び配管容量等を含む分析条件を入力設定する。すると、演算手段は、入力された溶媒の種類に対応した情報を記憶手段に格納されている情報から検索して、該溶媒の沸点、またその複数の溶媒が共沸混合物を成す場合には共沸温度を取得する。また、入力された流量及び配管容量（具体的にはカラム寸法や内径等として入力することができる）に基づいて、移動相（溶媒）がカラムを通過してインタフェイス部に到達するまでの遅延時間を算定する。そして、インタフェイス部に到達する溶媒の組成比の時間変化に対応して、該溶媒を蒸発させるに好適な温度を与える温度パターンを算出する。

【0011】分析が開始されると、送液手段は入力設定された組成比及び流量に応じてカラムに溶媒を送給し、一方、加熱手段は上記温度パターンに従ってインタフェイス部の所定部位の加熱を実行する。ここで所定部位とは、インタフェイス部において少なくとも試料溶液の脱溶媒化に最も寄与する部位であって、例えばESIでは噴霧された液滴を質量分析部へ輸送するための脱溶媒管、APCIでは試料溶液を霧化するための噴霧用ノズルである。このような部位が上述のように温度制御されると、溶媒が適切に蒸発して除去され、目的成分が気体イオンとなって質量分析部に導入される。

#### 【0012】

【発明の効果】このように本発明に係る液体クロマトグラフ質量分析装置によれば、インタフェイス部の上記所定部位の温度は、その時点でインタフェイス部に導入される試料溶液の気化、脱溶媒化及びイオン化に最適な温度になるように自動的に制御される。したがって、インタフェイス部において液滴からの溶媒の蒸発、液滴の粉砕が安定して行なわれるとともに、目的成分が分解されたり変性したりすることもない。このため、イオンの生成効率が高く、より多くの目的イオンが質量分析部に導入される。その結果、質量分析部でのイオンの検出感度が改善され、質量分析の精度向上や再現性の向上に寄与する。

【0013】また、分析の度に測定者がインタフェイス部の温度を設定するといった面倒な作業が不要になるため、作業効率が改善できるとともに、設定ミスによる誤った分析を行う恐れもなくなる。更には、溶媒の種類等、簡単な項目のみを入力すればよいので、分析に未熟練の者でもミスのない適切な分析を遂行することができる。

#### 【0014】

【実施例】以下、本発明の一実施例であるLC/MSを図1～図4により説明する。図1は本実施例のLC/MSの要部の構成図である。ここでは、2種類の溶媒を混合することにより移動相の組成を変化させるグラジエント分析を行うものを示しているが、3液以上を混合するグラジエント分析や1液のみの通常分析にも適用し得ることは明かである。また、図1の例はイオン化インタフェイスとしてESIを利用したものであるが、後述のようにAPCIにも適用可能である。

【0015】このLC/MSは、LC部10、インタフェイス部20及びMS部30から成る分析部と、該分析部の動作を制御する制御部40とを含んでいる。

【0016】LC部10は送液部11、試料導入部18及びカラム19から構成されており、送液部10は、それぞれ溶媒a、bを満たした第1溶媒槽12、第2溶媒槽13と、各溶媒槽12、13からの吸引管に設けられた第1バルブ14、第2バルブ15と、混合室16と、混合された溶媒を送給する送液ポンプ17とを含んでいる。第1、第2バルブ14、15はそれぞれ独立に開度が制御できるようになっており、その開度によって溶媒a、bの混合比が決まる。また、送液ポンプ17によって全体の送液量が決まる。なお、送液部11は、第1、第2バルブ14、15を用いる代わりに、吸引管にそれぞれ流量ポンプを設け、流量を調節した各溶媒を混合する構成としてもよい。

【0017】試料導入部18は、例えばマイクロシリンジにより一定量が計量された試料液をループ管内に保持しておき、バルブの切替動作により該ループ管内に移動相を流して試料液をカラム19に導入する構成となっている。このようにしてカラム19に導入された試料液は、カラム19を通過する間に時間方向に分離されカラム19出口から溶出してインタフェイス部20に導入される。

【0018】インタフェイス部20は、霧化室22内に配設されたノズル21、インタフェイス部20とMS部30との間に設けられた脱溶媒管23、該脱溶媒管23に周設されたヒータ24、脱溶媒管23に密着して設けられた温度センサ25を含んでいる。ノズル21先端には高電圧が印加されており、ノズル21先端に達した試料溶液は電荷分離して霧化室22内に噴霧され、帯電した液滴は周囲の空気に接触して溶媒が蒸発する。気体イオンが入り混じった微細液滴は、脱溶媒管23を通過して

MS部30へと送り込まれる。この脱溶媒管23はヒータ24により後述のように加熱されており、脱溶媒管23内を通過することにより液滴の脱溶媒化が一層進行して目的イオンが得られる。

【0019】MS部30は、第1中間室31、第2中間室32及び分析室33の三室から成り、第1中間室31と第2中間室32との間に極小径の通過孔（オリフェス）を有するスキマー34が設けられている。上記霧化室22内はほぼ大気圧に維持され、第1中間室31はロータリーポンプによって約1 Torr程度まで、第2中間室32及び分析室33はターボ分子ポンプによってそれぞれ約 $1.0^{-3}$ ～ $1.0^{-4}$  Torr程度及び約 $1.0^{-5}$ ～ $1.0^{-6}$  Torr程度まで真空排気されている。すなわち、図1で右方向へ進むほど真空度が高くなっている。

【0020】上述のように脱溶媒管23を通過したイオンは、スキマー34の通過孔を通過して第1中間室31から第2中間室32に導入され、イオンレンズ35により収束及び加速されて分析室33へ送られる。そして、特定の質量数（質量／電荷）を有する目的イオンのみが分析室33内に配置された四重極フィルタ36を通り抜けて検出器37に到達する。検出器37では到達したイオン数に応じた電流が取り出される。

【0021】制御部40は機能的に目標温度パターン算出部41及び加熱制御部42を含んでおり、CPUやROM等から成る周知のパーソナルコンピュータを中心に具現化することができる。この制御部40には、ハードディスク、フロッピーディスク等の記憶部43、キーボード等の入力部44及びディスプレイモニタ等の表示部45が接続されている。なお、制御部40は、図示した以外にもLC/MS各部の動作を制御する機能を有しているが、それについては図1中に記載していない。また、制御部40を具現化するパーソナルコンピュータは、検出器37により取得したデータを解析処理するデータ処理の機能をも有している。

【0022】記憶部43には、後述のように、移動相として使用され得る溶媒の種類と該溶媒の沸点、共沸混合物を成す溶媒の組合せとその共沸温度といった溶媒に関する情報である溶媒データ431と、主として脱溶媒管23の寸法、材質等に依存して決まる熱容量等の装置データ432とが格納されている。これらは、例えばメーカー側が標準的なデータベースとして提供することができるほか、ユーザが必要な溶媒に関する情報を適宜追加登録することができるようになっている。

【0023】以下、本発明の特徴であるインタフェース部20での温度制御処理を、分析の順序に従って説明する。まず、操作者は、入力部44を介して、送液部11にて用いる溶媒の種類、組成比（但し、複数の溶媒を用いる場合）、送液量、配管容量（カラム19の寸法等）を含む各種の分析条件を入力する。例えば、溶媒の種類を入力する際には、制御部40は記憶部43に格納され

ている溶媒データ431を読み出し、該溶媒データ431に登録されている溶媒の種類を一覧表として表示部45の画面上に表示させる。操作者は、その画面を見ながら、入力部44の操作により使用する溶媒を選択するようにするとよい。このようにすると、使用する溶媒が溶媒データ431に登録されているか否かが容易に認識でき、未登録の溶媒を用いる場合には、その溶媒の沸点等の後述の処理に必要な情報を同時に入力することができる。また、溶媒の組成比は、図2（a）に示すようなグラジエントパターンとして入力する。図2（a）中、A1は線形関数である場合、A2は凹形関数である場合である。その以外にも適宜の関数とすることができる。

【0024】このように入力された組成比及び送液量の情報は、制御データとして送液部11に送られる。一方、目標温度パターン算出部41では、入力された溶媒の種類及び組成比を基に、記憶部43に格納されている溶媒データ431から、対応する溶媒の沸点、2種の溶媒の組合せが共沸混合物である場合にはその共沸温度を検索して読み出す。更に、入力された送液量及び配管容量に基づき、溶媒がカラム19を通過してノズル21に到達するまでの遅延時間 $t_d$ を計算する。そして、これらにより所定のアルゴリズムに従って、制御目標温度パターンを算出する。

【0025】この制御目標温度パターンの算出方法の一例を述べる。2種の溶媒a、bが共沸混合物とならない場合、溶媒aの沸点 $T_a$ に対して求まる最適の制御目標温度を $F(T_a)$ 、溶媒bの沸点 $T_b$ に対して求まる最適の制御目標温度を $F(T_b)$ とすると、両者の混合物の最適の制御目標温度は、図3に示すように、溶媒組成比に対して $F(T_a)$ と $F(T_b)$ を結ぶ直線上にあると看做せる。なお、或る沸点に対する制御目標温度は、予め実験により得られた計算式を用いて求める。図2（a）中のA1のグラジエントパターンが与えられたとすると、このグラジエントパターンA1の各時刻における組成比に対応した制御目標温度が図3から取得され、これが遅延時間 $t_d$ だけオフセットされることにより図2（b）中のB1に示す制御目標温度パターンが得られる。また、図2（a）中のA2のグラジエントパターンが与えられた場合にも、同様に図3が利用されて、図2（b）中のB2に示す制御目標温度パターンが得られる。

【0026】一方、2種類の溶媒a、bが共沸混合物であると、或る組成比において極小沸点（溶媒の組み合わせによっては極大沸点）が生じる。このため、混合物の最適の制御目標温度は、図4に示すように、 $F(T_a)$ と $F(T_b)$ を結んで下に凹む曲線になる。したがって、図2（a）中のA1のグラジエントパターンが与えられた場合にも、図2（b）中のB3に示すように凹形の制御目標温度パターンが得られる。

【0027】操作者の指示により分析が開始されると、

送液部11では、組成比に対応して第1、第2バルブ14、15の開度が制御されるとともに、指示された送液量となるように送液ポンプ17が駆動される。これにより、図2(a)に示すように組成比が変動しつつ一定量の移動相が試料導入部18を介してカラム19に流される。試料導入部18において、その移動相中に導入された試料液はカラム19を通過する間に時間軸方向に広がる。カラム19に導入された移動相は上記遅延時間 $t_d$ を経た後にカラム19から出てノズル21に導入され、ノズル21から霧化室22内に噴霧される。

【0028】一方、分析が開始されると、加熱制御部42は、温度センサ25によるモニタ温度が上記制御目標温度パターンで示される各時刻の制御目標温度に一致するように、ヒータ24に与える加熱電力を制御する。このとき、加熱電力と実際の温度上昇の度合との関係は脱溶媒管23の熱容量に依存するから、記憶部43に格納されている装置データ432から脱溶媒管23の熱容量データを読み出して係数とし、モニタ温度及び制御目標温度をパラメータとする所定の計算式に基づいて加熱電力を算出する。

【0029】その結果、ノズル21から噴霧される液滴中の溶媒の組成比が変化するに伴い、それに適したように脱溶媒管23の温度は上昇してゆく。したがって、噴霧された微細液滴が脱溶媒管23を通過してMS部30へ輸送される間に、該液滴中の溶媒は蒸発して、試料成分は分解や変性することなく気体イオンとなる。

【0030】図5は、本発明をAPCIによるイオン化を行う構成に適用した場合の構成図である。図1のESIの場合と相違しているのは、脱溶媒管23のみならず、ノズル21にもヒータ26及び温度センサ27が設けられている点である。また、ノズル21の開口前方には針状の放電電極28が配置され、放電電極28には数kV程度の高電圧が印加される。加熱制御部42は、目標温度パターン算出部41にて算出された制御目標温度パターンに従って、ノズル21及び脱溶媒管23の両方の加熱を制御する。

【0031】カラム19から供給される試料溶液がノズル21に達すると、高温の液滴として霧化室22内に噴霧される。飛び出した液滴は大気圧のガス分子と衝突し、更に微細な液滴に粉碎され、速やかに乾燥して(脱溶媒化されて)試料分子が気化する。この気体微粒子は放電電極28からのコロナ放電により生成されるバッフ

ァイオンと接触し、化学反応を生じてイオン化される。そして、発生したイオンを含む微細液滴は脱溶媒管23に飛び込み、脱溶媒管23を通過する間に一層脱溶媒化が進行する。なお、APCIでは、液滴の脱溶媒化はノズル21から与えられる熱が支配的であるため、ノズル21の温度のみを変化させ、脱溶媒管23の温度は所定温度に一定に維持するようにしてもよい。

【0032】なお、上記実施例は一例であって、本発明の趣旨の範囲で適宜変更や修正を行なえることは明らかである。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の一実施例によるLC/MSの要部の構成図(ESIの場合)。

【図2】 グラジエント分析の場合の溶媒組成比の一例を示すグラフ(a)及びそれに対応する制御目標温度パターンの一例を示すグラフ(b)。

【図3】 2種の溶媒が共沸混合物でない場合の溶媒組成比に対する制御目標温度の変化を示す状態図。

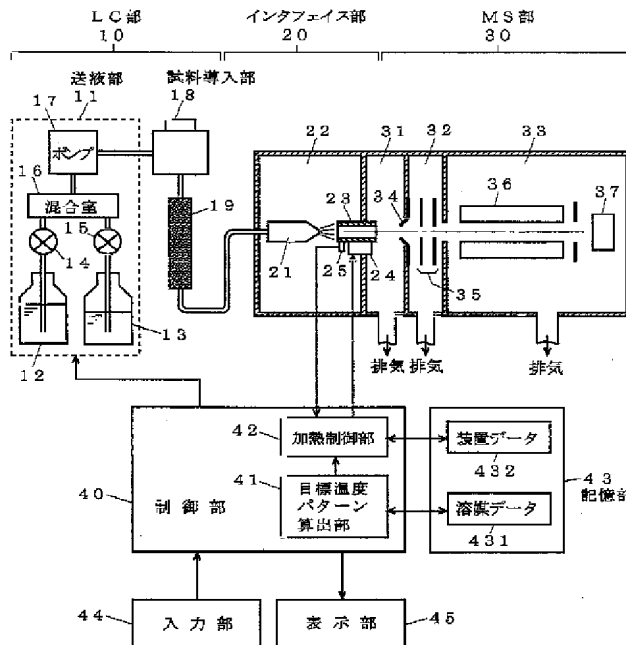
【図4】 2種の溶媒が共沸混合物である場合の溶媒組成比に対する制御目標温度の変化を示す状態図。

【図5】 本発明の他の実施例によるLC/MSの要部の構成図(APCIの場合)。

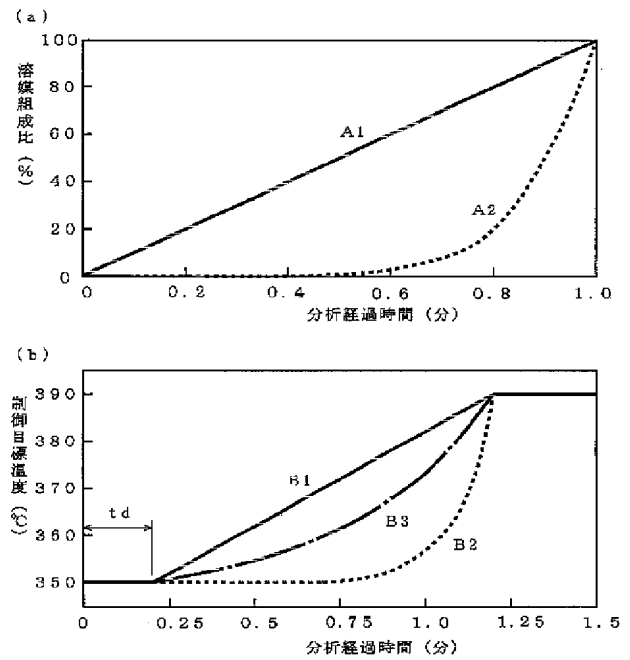
#### 【符号の説明】

10…LC部	
11…送液部	12、13…溶媒槽
14、15…バルブ	16…混合室
17…送液ポンプ	18…試料導入部
19…カラム	
20…インタフェース部	
21…ノズル	22…霧化室
23…脱溶媒管	24、26…ヒータ
25、27…温度センサ	
30…MS部	
40…制御部	
41…目標温度パターン算出部	
42…加熱制御部	
43…記憶部	
431…溶媒データ	432…装置データ
44…入力部	

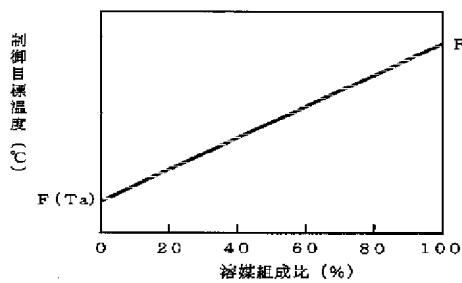
【図1】



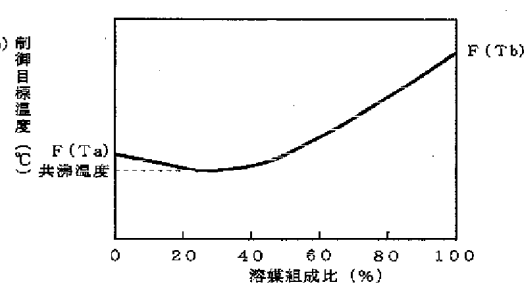
【図2】



【図3】



【図4】



【図5】

